

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 36 122 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 249/04**  
C 07 D 249/06  
A 01 N 43/647  
// A61K 31/41

②1 Aktenzeichen: 196 36 122.2  
②2 Anmeldetag: 6. 9. 96  
④3 Offenlegungstag: 10. 4. 97

③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1  
08.09.95 DE 195332679

⑦1 Anmelder:  
Dynamit Nobel AG, 53840 Troisdorf, DE

⑦2 Erfinder:  
Bleckmann, Dirk, 35392 Gießen, DE; Gessel, Uwe,  
Dr., 53842 Troisdorf, DE; Lohmar, Rainold, Dr., 53721  
Siegburg, DE; Pabst, Winfried, 53797 Lohmar, DE;  
Schirra, Rainer, Dr., 53797 Lohmar, DE

⑤4 Verfahren zur Herstellung von 1,5-unsubstituierten-1H-1,2,3-Triazol-4-carbonsäurederivaten

⑤7 Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 1,5-unsubstituierten-1H-1,2,3-Triazol-4-carbonsäurederivaten, bei dem Azide über eine 1,3-dipolare Cycloaddition an olefinische Kohlenstoffsysteme addiert werden.

DE 196 36 122 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 02. 97 702 015/488

4/24

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1,5-unsubstituierten-1H-1,2,3-Triazol-4-carbonsäurederivaten.

1,2,3-Triazol sowie dessen 4-Carbonsäurederivate sind wertvolle Synthesebausteine für die chemische und pharmazeutische Industrie. Der Bedarf an diesen Substanzen wächst ständig. Sie finden Verwendung als optische Aufheller für Fasern, Lacke und Farbstoffe und als Ausgangssubstanzen für Agrochemikalien. Besonders hervorgehoben ist die Nutzung verschiedener Triazolderivate in der Medizin.

Obwohl die 1,2,3-Triazolstruktureinheit nicht in der Natur vorkommt, zeigen verschiedene Derivate eine signifikante biologische Aktivität. So ist das Cefatrizin ein Beispiel für ein Antibiotikum, das in der Seitenkette einen 1,2,3-Triazolring trägt und eine hohe Aktivität gegenüber 342 Erregern von Infektionen der Atemwege, der Haut, des Bindegewebes und des Harntraktes besitzt. Verschiedene Aminocarbonyl-1,2,3-Triazole zeigen neben antimikrobiellen auch noch virostatistische, cytostatische und antimykotische Wirkungen.

Im Bereich der Agrochemie dienen z. B. Triazolverbindungen eines bestimmten Typs als Fungizide. Andere Triazole wirken stark herbizid. Auch zur Regulation lokalen Pflanzenwachstums werden 1,2,3-Triazolderivate eingesetzt.

Dieses nicht vollständige Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten ist der Grund für das Interesse von Wissenschaft und Industrie an den Derivaten des 1,2,3-Triazols.

Von entscheidender Bedeutung ist die Darstellung des Fünfringes. Dieser Fünfring kann anschließend in der Regel problemlos in komplexere Systeme eingebaut werden.

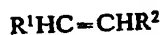
Zahlreiche Varianten zur Herstellung von 1,2,3-Triazolen sind bekannt. Üblicherweise geht man von einem Dreifachbindungssystem aus, an den ein organisches Azid über eine 1,3-dipolare Cycloaddition addiert wird. Die Ausgangssubstanzen für diese Reaktion sind jedoch teuer und mittlerweile schlecht erhältlich geworden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein neues, kostengünstiges Verfahren zur Herstellung von 1,2,3-Triazol- bereitzustellen.

Gelöst wurde die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch die Merkmale des Anspruchs 1. Vorzugsweise Ausgestaltungen dieses Verfahrens sind in den Unteransprüchen charakterisiert.

Erfindungsgemäß werden Azide über eine 1,3-dipolare Cycloaddition an olefinische Kohlenstoffsysteme mit aktivierten Doppelbindungen addiert, wobei die Azide eine potentielle Abgangsgruppe tragen. Es werden zunächst Triazoline gebildet, die in der Folge zu den entsprechenden Triazolen weiterreagieren. Der organische Rest des eingesetzten Azids verbleibt an der N1-Position des Produktes. Erfindungsgemäß werden daher vorzugsweise aromatische Azide eingesetzt, insbesondere aromatische Azide mit elektronenziehenden Gruppen. Erfindungsgemäß bevorzugt werden Phenylazide, die elektronenziehende Gruppen am Benzolring tragen, beispielsweise 2,4-Dinitrophenylazid bzw. 4-Nitrophenylazid, um eine nachfolgende nucleophile aromatische Substitution an der C1-Position des Aromaten zu ermöglichen, was zur Abspaltung des Restes von der N1-Position des Triazolringes führt. Bei Verwendung von Alkalihydroxid, beispielsweise Natriumhydroxid, entstehen auf diese Weise N1-unsubstituierte 1,2,3-Triazolderivate und die entsprechenden Nitrophenole. Eine basische Abspaltung mit Hydrazin, Ammoniak, Hydroxylamin, Alkali- oder Erdalkaliamid, beispielsweise mit Natriumamid, führt zu dem entsprechenden Anilinderivat, das anschließend durch Diazotierung und Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid oder, wahlweise, Natriumazid wieder in das entsprechende Azid überführt werden kann.

Als Reaktionspartner für das aromatische Azid werden olefinische Kohlenstoffsysteme mit aktivierten Doppelbindungen der allgemeinen Formel



verwendet, wobei

$R^1$ :  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{COHal}$ ,  $-\text{CONR}^3R^4$  oder  $-\text{CN}$ ;  
 $R^2$ :  $-\text{NR}^3R^4$ ,  $-\text{OR}^3$  oder  $-\text{CN}$ ;

$R^3$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl- oder Ethyl- oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ;

$R^4$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl- oder Ethyl- oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$  und

Hal: Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor oder Brom bedeutet.  
 Erfindungsgemäß bevorzugt werden Dialkylaminoacrylsäurealkylester oder Alkoxyacrylsäurealkylester, insbesondere 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester eingesetzt.

Die Ausgangskomponenten werden in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Ether, Chloroform oder deren Mischungen gelöst. Die Umsetzung erfolgt bei Raumtemperatur oder bei der Siedetemperatur des entsprechenden Lösungsmittels. Die Reaktionszeit richtet sich nach dem Fortschritt der Reaktion, der beispielsweise flüssigchromatographisch verfolgt werden kann. Das Produkt fällt nach Abkühlung der Reaktionsmischung unmittelbar aus der Lösung aus.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, ohne sie jedoch einzuschränken.

## Beispiel 1

## 2,4-Dinitrophenylazid

0,031 Mol 2,4-Dinitroanilin (5,73 g) wurden in 40 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst, wobei sich die Lösung dunkel verfärbte. Die Mischung wurde im Eisbad auf 4°C abgekühlt und es wurden innerhalb von 60 Minuten bei 0–5°C 0,031 Mol (2,64 g) Natriumnitrit hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch unter kräftigem Rühren in 250 ml Eis gegossen und, unter Eiskühlung, 2 g Natriumazid in 40 ml Wasser gelöst hinzugegeben. Nach ca. 10 Minuten war die Zugabe beendet und es war eine Gasentwicklung zu beobachten. Nach einer Stunde wurde das Azid abgesaugt und in 250 ml Ether gelöst. Die Etherphase wurde in einem Scheidetrichter von Wasser und an der Phasengrenze schwimmenden Verunreinigungen abgetrennt und der Ether abgesaugt. Das gelbe Azid wurde im Trockenschrank getrocknet.  
 Ausbeute: 39% (2,57 g)  
 Schmelzpunkt: 65°C (Lit.: 67–68°C).

## Beispiel 2

## 4-Nitrophenylazid

0,3 Mol p-Nitroanilin (41,4 g) wurden in einer Mischung aus 167 ml Wasser und 34 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und auf eine Mischung von 160 g Eis und 38 ml konzentrierte Salzsäure gegossen. Unter Eiskühlung wurde eine Lösung von 21 g Natriumnitrit in 67 ml Wasser portionsweise langsam hinzugegeben, so daß die Temperatur 5°C nicht überstieg – Dauer ca. 1 Stunde. Anschließend kamen 50 g Hydroxylaminhydrochlorid, in 170 ml Wasser gelöst, hinzu und die Mischung wurde 2 Stunden gerührt. Das Azid wurde abgesaugt, mit etwas Eiswasser gewaschen und im Trockenschrank getrocknet.  
 Ausbeute: 82%  
 Schmelzpunkt 70°C (Lit.: 70°C).

## Beispiel 3

## 1-(p-Nitrophenyl)-4-ethoxycarbonyl-1,2,3-Triazol

0,06 Mol p-Nitrophenylazid (9,87 g) wurden in 50 ml Chloroform gelöst und zu 12 g 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester gegeben. Bei Raumtemperatur konnte flüssigchromatographisch auch nach 1 Stunde noch keine Reaktion festgestellt werden. Daraufhin wurde die Mischung 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht, wobei die Siedetemperatur der Mischung kontinuierlich von 70°C auf 63°C sank und sich ein aminartiger Geruch am oberen Ende des Kühlers bemerkbar machte. Beim Kühlen im Eisbad fielen goldgelbe Plättchen aus, die abgesaugt und mit Petrolether gewaschen wurden. Nach dem Trocknen ergab sich eine Ausbeute von 13,3 g (84,6%) Rohprodukt. Umkristallisation aus Ethanol lieferte nach dem Trocknen 12,6 g (80,15%) der Verbindung.

Schmelzpunkt: gef. 183°C

Lit.: 185°C (Toluol)

Stickstoffgehalt: gef.: 21,37%

ber.: 21,36%

Molmasse: gef.: 262,1 (Molionenpeak)

ber.: 262,2

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>ber.: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (aus  
hochaufgel. Massenspektrum)

## Beispiel 4

## 1-(2,4-Dinitrophenyl)-4-ethoxycarbonyl-1,2,3-triazol

6 mMol 2,4-Dinitrophenylazid (1,25 g) wurden in 30 ml Ether + 10 ml Chloroform gelöst. Unmittelbar nach der Zugabe von 6 mMol 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester (0,86 g) färbte sich die Lösung rot und wenige Minuten später flockte eine farblose Substanz aus. Nach Absaugen und Umkristallisieren in Ethanol und Trocknen im Trockenschrank verblieben 0,87 g farbloser Nadeln (Ausbeute: 47,2%).

Schmelzpunkt: gef. 168°C

Lit.: unbekannt

Stickstoffgehalt: gef.: 22,0%

ber.: 22,8%

Molmasse: gef.: 307,0 (Molionenpeak)

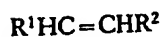
ber.: 307,2

Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>ber.: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> (aus  
hochaufgel. Massenspektrum)

BEST AVAILABLE COPY

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1,5-unsubstituierten-1H-1,2,3-Triazol-4-carbonsäurederivaten, dadurch gekennzeichnet, daß Azide mit organischen Gruppen, die mit Basen abspaltbar sind, über eine 1,3-dipolare Cycloaddition an olefinische Kohlenstoffsysteme mit aktivierten Doppelbindungen der allgemeinen Formel



addiert werden, wobei

$R^1$ :  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{COOR}^3$ ,  $-\text{COHal}$ ,  $-\text{CONR}^3\text{R}^4$  oder  $-\text{CN}$ ;

$R^2$ :  $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{OR}^3$  oder  $-\text{CN}$ ;

$R^3$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ;

$R^4$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$  und

Hal: Chlor, Brom oder Jod bedeutet und

nach der Cycloaddition die abspaltbare Gruppe des eingesetzten Azides durch Basen entfernt wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^3$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl- oder Ethyl- oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ;

$R^4$ :  $-\text{H}$ , Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl- oder Ethyl- oder  $-\text{NH}-\text{NH}_2$  und

Hal: Chlor oder Brom bedeutet.

3. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als olefinisches Kohlenstoffsystem Dialkylaminoacrylsäurealkylester, vorzugsweise 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester oder Alkoxyacrylsäurealkylester eingesetzt werden.

4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Azid ein aromatisches Azid, vorzugsweise ein aromatisches Azid mit elektronenziehenden Gruppen eingesetzt wird.

5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Azid ein Phenylazid, vorzugsweise ein Mononitro-, Dinitro- oder Trinitrophenylazid eingesetzt wird.

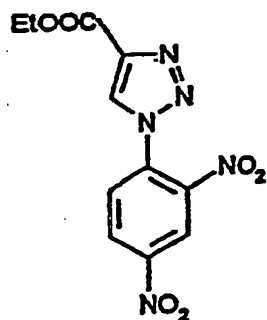
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Azid ein 2-Mononitro-, ein 4-Mononitro-, ein 2,4-Dinitro-, ein 2,4,6-Trinitro- oder ein 2,3,4-Trinitro- oder ein 2,4,5-Trinitrophenylazid eingesetzt wird.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das eingesetzte Azid 2,4-Dinitrophenylazid oder 4-Nitrophenylazid und das olefinische Kohlenstoffsystem 3-Dimethylaminoacrylsäureethylester ist.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Abspaltungsreaktion mit Alkalihydroxid, Hydrazin, Ammoniak, Hydroxylamin, Alkali- oder Erdaalkaliamiden durchgeführt wird.

9. Verwendung der gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellten 1,5-unsubstituierten-1H-1,2,3-Triazol-4-carbonsäurederivaten als Zwischenprodukt in chemischen Synthesen.

10. 1,2,3-Triazol-Carbonsäurederivat, dadurch gekennzeichnet, daß es der Formel



entspricht.

BEST AVAILABLE COPY